

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1928

THÈSE

N°

472

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Travail du Service du P^r agrégé A. SEZARY, à l'Hôpital Broca

PAR

PARNET Jean, né à MOUZON (Ardennes) le 26 août 1904

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

**Les Ictères parathérapeutiques
survenant
chez les Syphilitiques
traités par les Arsénobenzènes**

Essai de Pathogénie

Président : M. GOUGEROT, Professeur

ASSOCIATION DES ETUDIANTS DE DOCTORAT
18, RUE DARCET, 18 — PARIS

1928

Les Ictères parathérapeutiques
survenant
chez les Syphilitiques
traités par les Arsénobenzènes

ESSAI DE PATHOGÉNIE

ANNÉE 1928

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Travail du Service du Pr agrégé A. SEZARY, à l'Hôpital Broca

PAR

PARNET Jean, né à MOUZON (Ardennes) le 26 août 1904

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

**Les Ictères parathérapeutiques
survenant
chez les Syphilitiques
traités par les Arsénobenzènes**

Essai de Pathogénie

Président : M. GOUGEROT, Professeur

ASSOCIATION DES ETUDIANTS DE DOCTORAT

18, RUE DARCET, 18 — PARIS

1928

PROFESSEURS

Anatomie
Anatomie médico-chirurgicale
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
Pathologie et thérapeutique générales
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale.....
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....
Thérapeutique
Hygiène et Médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....
Pathologie expérimentale et comparée.....

MM.
ROUVIERE.
CUNEO.
ROGER.
STROHL.
DESGREZ.
LEMIERRE.
BRUMPT.
MARCEL LABBE.
SICARD.
LEGENE.
ROUSSY.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
MAURICE VILLARET.
LOEPER.
TANON.
BALTHAZARD.
MENETRIER.
RATHERY.
CARNOT.
BEZANÇON.
ACHARD.
WIDAL.
LEREBOLLETT.
NOBECOURT.

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance.....
Clinique des maladies des enfants.....
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
Clinique des maladies du système nerveux.....
Clinique des maladies infectieuses
Clinique de la tuberculose

H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
TEISSIER.
LÉON BERNARD.
DELBET.
HARTMANN.
LEJARS.
GOSSET.
TERRIEN.
LEGUEU.
COUVELAIRE.
BRINDEAU.
JEANNIN.
J.-L. FAURE.
OMBREDANNE.
VAQUEZ.
SEBILEAU.
PIERRE DUVAL.
SERGENT.
BRANCA.

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique de thérapeutique chirurgicale.....
Clinique de propédeutique.....
Professeur sans chaire

AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.	MM.	FERNAND MERCIER
ABRAMI.	CLERC.	HEITZ-BOYER.	METZGER.
ALAJOUANINE.	DEBRE.	HOVELACQUE.	MONDOR.
AUBERTIN.	OLIVIER.	HUTINEL.	MOURE.
BASSET.	DOGNON.	JOYEUX.	MULON.
BEAUDOUIN.	DONZELOT.	HENRI LABBE.	PHILIBERT.
BINET.	DUVOIR.	LARDENNOIS.	QUENU.
BLANCHETIERE.	ECALLE.	LEMAITRE.	RICHT FELS.
BROCC.	FISSINGER.	LEROUX.	SEZARY.
BRULÉ.	GARNIER.	LEVY-SOLAL.	VALLERY-RADOT
CADENAT.	GATELLIER.	LHERMITTE.	VAUDESCAL.
CHABROL.	GIROUD.	LIAN.	VELTER.
CHIRAY.	HARVIER.	MATHIEU.	VERNE.

AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM. BUSQUET. GUENIOT. LEQUEUX. NEVEU-LEMAIRE. RETTERER.
TANON. ZIMMERN.

AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE A TITRE PERMANENT

MM.	MM.	MM.	MM.
ALGLAVE.	LAIGNEL-LAVASTINE.	LERI.	PROUST.
AUVRAY.	LE LORTIER.	MOCQUOT.	SCHWARTZ.
CHEVASSU.			

CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, FREY, CHAILLEY-BERT, LEDOUX-LEBARD

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON PÈRE

A MA MÈRE

En gage de profonde affection.

A M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Chevalier de la Légion d'honneur

*qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Hommage de respectueuse gra-
titude.*

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SEZARY

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'honneur

*qui a bien voulu nous inspirer
l'idée de ce travail et nous aider de
ses conseils.*

*En témoignage de notre sincère
et respectueuse reconnaissance.*

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

- M. le Professeur SERGENT.
- M. le Professeur LEJARS.
- M. le Professeur Agrégé AUVRAY.
- M. le Docteur GANDY.

Externat :

- M. le Docteur LAUNAY.
- M. le Docteur MICHEL.
- M. le Docteur MACÉ.
- M. le Professeur Agrégé SÉZARY.

INTRODUCTION

La question de l'ictère post-arsénobenzolique des syphilitiques reste un véritable problème. Combien de discussions n'a-t-elle pas suscitées, combien d'arguments n'a-t-elle pas fait accumuler, sans qu'aucune des théories qui tendent à expliquer sa pathogénie ait réussi à rallier tous les suffrages !

Après les travaux d'Ehrlich et l'introduction de l'arsenic dans le traitement de la syphilis, la fréquence relative de l'ictère incita les syphiligraphes à considérer cette jaunisse comme un accident thérapeutique. M. le D^r Milian lui-même, qui, depuis, s'est fait le chaud défenseur d'une étiologie syphilitique, croyait au début à la nature toxique d'un tel ictère.

Nous avons ainsi mentionné les deux grandes théories qui s'opposent : la théorie de la nature syphilitique et la théorie de la nature toxique de ces ictères.

Que penser de ces opinions aussi différentes, soutenues l'une et l'autre par d'éminents cliniciens, et reposant sur des arguments qui semblent très solides au premier abord ?

En premier lieu, c'est la preuve certaine que le problème est complexe et qu'il n'existe aucun critérium capable d'apporter une solution certaine.

Cela démontre aussi qu'aucune des deux théories ne peut, à elle seule, s'appliquer à la totalité, ni même à la majorité des cas.

Et enfin cela permet de soutenir une troisième opinion, qui, si elle n'a pas plus que les autres la prétention de tout expliquer, est au moins plausible dans la plupart des cas.

Nous voulons parler de la nature simple, catarrhale de l'ictère parathérapeutique.

Cette conception n'est pas nouvelle. Déjà, en 1920, MM. Paul Chevallier et Paillard en avaient soulevé l'hypothèse. Ils lui reconnaissaient la possibilité « de s'accorder avec la plupart des éléments si complexes du problème, à condition d'être démontrée ».

Mais, évidemment, cette démonstration ne pourrait se faire scientifiquement que si nous étions en mesure de déceler le microorganisme encore inconnu de l'ictère catarrhal ou d'établir des séro-réactions spécifiques de cette affection. Malheureusement, ces conditions ne sont pas réalisées actuellement.

Nous envisagerons dans ce travail :

I. — L'ictère parathérapeutique au point de vue clinique et les enseignements apportés par les 200 observations que nous avons relevées dans les fiches de Broca, en particulier pendant les années 1917 et 1918, époque à laquelle les ictères furent singulièrement nombreux.

II. — Les deux doctrines qui tendent à expliquer sa pathogénie et la valeur des arguments qu'elles invoquent.

III. — L'hypothèse de la nature banale de cet ictère et les raisons qu'avec notre maître, M. Sézary, nous croyons devoir militer en sa faveur.

Etude Clinique de l'Ictère parathérapeutique

FREQUENCE. — La fréquence de l'ictère parathérapeutique semble être assez variable. Dujardin indiquait en 1914 la proportion de 20 ictères pour 100 malades traités. M. Milian, d'autre part, indique 2,2 0/0. En 1920, MM. Chevallier et Paillard estiment la fréquence moyenne à 10 0/0. M. Brodier à 6,13 0/0. M. Sézary à 2 0/0 (statistique du Dispensaire de la Charité).

Notre statistique personnelle est basée sur 200 cas d'ictère qui ont été relevés parmi les dossiers de 2.208 malades traités au Dispensaire de l'Hôpital Broca au cours des années 1916, 1917 et 1918.

La proportion est donc de 9,08 0/0. Nous trouvons 154 ictères chez les femmes, contre 46 chez les hommes. Mais, en cette période de guerre, 1.553 femmes furent examinées contre 655 hommes. Ce qui donne une fréquence de 9,9 0/0 pour les premières et de 7,02 0/0 pour les seconds.

On a émis l'hypothèse, pour expliquer ces divergences dans les statistiques, que la fréquence des ictères variait avec les saisons. Le printemps et l'automne ont été considérés comme les plus favorables à leur éclosion.

Nous n'avons rien constaté de semblable dans nos observations et le tableau suivant montre que c'est au milieu de l'année et particulièrement en été que les ictères parathérapeutiques ont été le plus fréquents.

	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
1917	6	5	6	9	7	11	4	12	10	10	2	5
1918	8	4	6	18	12	10	19	14	9	2	0	1
Total	14	9	12	27	19	21	23	26	19	12	2	6

Un fait, cependant, est certain. Si dans l'année, on ne note pas, de façon régulière, de saisons plus riches en ictères, il existe par contre des années au cours desquelles ils sont très nombreux. Ainsi, par exemple, en 1917, 1918 et 1919. Ils sont beaucoup moins fréquents depuis plusieurs années. Nous avons vu que M. Sézary, depuis 1921, n'en a observé que la proportion de 2 0/0.

MOMENT D'APPARITION. — D'après la date d'apparition des ictères, au cours du traitement on a coutume de les distinguer en précoces et tardifs.

I. — *L'ictère précoce* apparaît vers la deuxième ou troisième piqûre d'une série. Nous faisons abstraction de l'ictère de la crise nitritoïde, qui est très léger et fait partie d'un syndrome bien particulier.

L'ictère précoce est relativement rare. M. Brodier et M. Nicaud l'observent dans le tiers des cas, d'autres dans le cinquième. Les 39 observations que nous avons trouvées

dans les fiches du Dispensaire Fournier constituent également le cinquième de nos cas environ.

Il présente les mêmes caractères cliniques que l'ictère tardif. Il est presque toujours bénin, exceptionnellement grave, comme nous le verrons plus loin.

II. — *L'ictère tardif* est beaucoup plus fréquent, et on a pu dire qu'il constituait la forme normale de l'ictère parathérapeutique.

Sa date d'apparition est des plus variables. M. Brodier la situe entre six jours et trois mois et demi après la cessation d'un traitement. M. Milian, en 1914, en cite 12 cas apparus après six et trente-deux semaines de repos. Voici ce que donnent nos relevés :

Sur 161 ictères tardifs, 146 sont survenus après traitement au novarsénobenzol, et se répartissent ainsi :

5 moins d'une semaine après cessation du traitement.

15 entre 1 sem. et 2 sem. après cessation du traitement.

46 entre 1 semaine et 1 mois —

38 entre 1 mois et 2 mois —

25 entre 2 mois et 3 mois —

15 entre 3 mois et 6 mois —

1 7 mois après cessation du traitement.

1 8 mois et demi après cessation du traitement.

CARACTERES CLINIQUES. — D'après les symptômes et l'évolution, on distingue également deux cas : l'ictère bénin, de beaucoup le plus fréquent, et l'ictère grave, exceptionnel.

1° *L'ictère bénin* est, d'une manière inconstante, précédé par une phase prodromique, véritable phase d'incubation, longue et assez discrète. Elle est constituée par un syndrome gastro-intestinal plus ou moins accentué : perte

de l'appétit, nausées, diarrhée, pesanteur dans l'hypochondre droit ou barre épigastrique, parfois asthénie assez marquée avec courbatures et arthralgies. On note en outre des poussées subfébriles intermittentes et de l'amaigrissement.

Puis survient après une période variable, plus ou moins longue d'une semaine environ, un ictère du type catarrhal bénin. C'est un ictère plus ou moins foncé, apyrétique, avec ou sans prurit, avec ou sans décoloration des matières, au cours duquel il est de règle de trouver des pigments et des sels biliaires dans les urines.

Le foie est légèrement hypertrophié, peu ou pas douloureux à la pression ; le malade n'accuse souvent qu'une simple sensation de pesanteur dans l'hypochondre droit.

Cet ictère dure 4 à 6 semaines, la convalescence est assez longue avec persistance plus ou moins accentuée de l'asthénie et de l'amaigrissement.

Les recherches de laboratoire montrent qu'il s'agit toujours d'un ictère hépatique et non d'un ictère hémolytique. Il n'y a pas d'hémolysines dans le sérum sanguin et il y a augmentation de la résistance globulaire (Vauthey).

2° *L'ictère grave* est d'une très grande rareté. M. Lazerat en a rapporté des observations.

Il peut être tardif (cas de Heinrischdorff, survenu après la 3^e piqûre).

Il peut succéder à un ictère bénin (cas de Sicard, de Hallam) ou être grave d'emblée.

Il débute par des phénomènes généraux assez intenses, fièvre, céphalée, abattement. En même temps existe souvent une éruption, surtout du type scarlatiniforme. L'ictère n'est pas toujours accentué, les conjonctives sont subictériques et les téguments ont une teinte plutôt bla-

farde que franchement ictérique. Il n'y a pas toujours décoloration des matières, les hémorragies cutanées ou muqueuses sont fréquentes. Puis au bout de 8 à 15 jours, le malade tombe assez brusquement dans un état subcomateux avec phénomènes nerveux, agitation, délire. La température reste élevée, les hémorragies se multiplient, hématomèses, épistaxis, rectorragies, puis la température tombe au-dessous de la normale et la mort survient dans le coma complet (Vauthey).

On constate à l'autopsie les lésions de l'atrophie jaune aiguë.

Nous avons passé rapidement sur la description clinique de ces ictères qui n'ont absolument rien de particulier. Ils ne présentent par eux-mêmes aucune signe qui permette d'affirmer qu'il s'agit plutôt d'un ictère toxique que d'un ictère syphilitique ou catarrhal.

Nous allons étudier maintenant, comment les conditions dans lesquelles ils se présentent et les signes qui les accompagnent, ont permis d'invoquer une pathogénie syphilitique ou une pathogénie toxique.

THEORIE DE LA PATHOGENIE SYPHILITIQUE DE L'ICTERE PARATHERAPEUTIQUE

L'hypothèse de l'origine syphilitique de l'ictère parathérapeutique a été émise et défendue par M. le D^r Milian. Il y a consacré de nombreux articles et de nombreuses discussions.

Le D^r Masson, dans les conclusions de sa thèse (Strasbourg, 1925) adopte en grande partie l'opinion de M. Milian. Cet auteur admet cependant que l'ictère précoce peut parfois être un ictère toxique, à la condition que le foie soit antérieurement touché.

M. le Professeur Sicard, avec MM. Hagueneau et Kudelski, s'il est en complet désaccord avec M. Milian au sujet des ictères tardifs, pense que l'ictère précoce peut être de nature syphilitique.

M. le Professeur Gougerot, enfin, réunissant les accidents observés au cours du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes, leur reconnaît trois pathogénies possibles, en proportion variable : intoxication par bactériolyse, réaction d'Herxheimer, intoxication arsenicale.

M. Milian considère donc que sur 100 ictères qui surviennent au cours ou au décours d'un traitement arsenical, 90 sont syphilitiques : 10 par réaction de Herxheimer, 80 par hépato-récidive.

Les 10 autres seraient de natures diverses : 4 seraient dus à l'intoxication arsenicale, 4 à une colique hépatique, 1 serait de nature infectieuse et 1 dernier serait un ictère catarrhal, coïncidant avec le traitement.

L'ictère précoce se trouve ainsi interprété comme une réaction de Herxheimer hépatique. Le spirochète existant d'une manière latente dans le foie ; sous l'influence d'une ou plusieurs injections, les lésions syphilitiques s'exacerbent et l'ictère est ainsi déclenché.

L'ictère tardif est une hépato-récidive. Le traitement a été souvent insuffisant, le tréponème a pu subsister en certains points et prendre par la suite un regain d'activité. Cette hépato-récidive est comparable en tous points aux neuro-récidives dont on admet l'existence.

Nous reconnaissons volontiers que la nature syphilitique de certains ictères parathérapeutiques ne peut guère être mise en doute, encore que rien ne permette d'affirmer cliniquement cette nature syphilitique, si ce ne sont les manifestations pathologiques coexistantes.

Certains auteurs allemands (1), en effet, ont publié les faits suivants : les uns ont, à plusieurs reprises, ponctionné le foie de sujets atteints d'ictère syphilitique et ont fait des examens ultra-microscopiques du sang ainsi retiré, d'autres ont examiné des fragments de foie prélevés à l'autopsie et les ont inoculés au testicule du lapin.

Le résultat a toujours été le même : négatif, absence constante de tréponèmes. S'il n'est pas un argument irréfutable contre une origine syphilitique, il incite cependant à une certaine réserve les partisans de cette doctrine.

(1) Kerl, in traité de Jaddassohn.

Toutefois, malgré l'absence de certitude expérimentale, il est des cas où l'hépatite a toutes les chances d'être syphilitique. C'est ainsi que nous avons relevé le cas d'une femme qui, au mois d'avril 1918, six mois après la période secondaire de sa syphilis et 4 mois après sa dernière piqure, fit un ictère. Son traitement avait été particulièrement insuffisant, car, par suite de sa négligence, elle n'avait pu recevoir que 0 gr. 50 de novarsénobenzol. Au moment de l'ictère, elle présentait une cutanéorécidive, roséole de retour, et un Bordet-Wassermann fortement positif.

Il est logique d'admettre dans ce cas que son ictère était syphilitique, quoiqu'à un point de vue purement critique, on puisse encore faire des réserves sur cette opinion, comme nous le verrons plus loin.

Mais, où nous ne suivons pas M. Milian dans ses opinions, c'est lorsqu'il affirme la nature syphilitique de 90 0/0 des ictères parathérapeutiques. Nous verrons, dans un chapitre ultérieur, les raisons qui nous font penser à une autre hypothèse, et nous nous bornerons ici, en nous inspirant de l'enseignement de notre maître, M. Sézary, à discuter les arguments sur lesquels M. Milian a basé sa théorie.

Il y en a six principaux :

1° *Le traitement est souvent insuffisant et l'ictère apparaît en raison inverse des doses employées.*

Cette première proposition nous paraît absolument inexacte. En effet, parmi les 200 malades dont nous avons examiné les observations,

15 avaient reçu moins de 2 gr. de novarsénobenzol.

35 en avaient reçu entre 2 et 4 grammes.

43 — 4 et 6 —

68 — 6 et 8 —

3 — plus de 8 grammes.

17 avaient reçu plusieurs séries du médicament et les 24 autres avaient subi des traitements divers.

C'est également la constatation de M. Laurent qui, ayant eu à son dispensaire 600 malades traités par de fortes doses de 914, observa 36 ictères. Ayant ensuite appliqué le principe des doses faibles, ne dépassant pas 4 gr. 50, il n'eut plus sur 600 autres malades que 6 ictères. Même en admettant les coïncidences, il y a dans ces deux statistiques une trop grande différence de proportion pour considérer comme valable ce premier argument.

2° *L'ictère parathérapeutique a une symptomatologie identique à celle de « l'ictère syphilitique spontané, particulièrement de l'ictère secondaire survenant en pleine roséole et dont la nature n'est contestée par personne ».*

Il est parfaitement exact que les symptômes de ces deux ictères soient identiques. Mais on peut remarquer précisément que l'ictère syphilitique secondaire n'a rien que de très banal. Lisons la description qu'en fit Fournier :

« L'ictère est un phénomène peu commun et auquel ne se rattache aucune particularité distinctive. Deux considérations seulement, en effet, témoignent du caractère spécifique de cet ictère : d'une part sa connexion chronologique habituelle avec d'autres manifestations de la diathèse, et, d'autre part, l'absence de causes autres que la vérole auxquelles il puisse être rapporté. »

Un peu plus loin : « Il n'offre aucun caractère spécial

au point de vue des symptômes. C'est un ictère *identique* à l'ictère le moins spécifique, à la jaunisse la plus vulgaire. »

Puis, c'est la description symptomatique typique d'un ictère catarrhal et enfin Fournier termine en disant : « Comme évolution et comme durée cet ictère n'offre rien de spécial ».

On voit donc que, d'un bout à l'autre du tableau clinique de l'ictère syphilitique, on ne relève aucun caractère distinctif et qu'il est impossible d'affirmer sur les symptômes l'étiologie en cause, pas plus spécifique que catarrhale.

3° *Les ictères parathérapeutiques sont usuellement accompagnés de symptômes de syphilis en activité, tantôt flagrants, tantôt qu'il faut chercher avec minutie.*

Cette coexistence peut exister en effet, et l'observation signalée plus haut le prouve. Mais elle est assez rare. Nous avons constaté 4 cas semblables parmi nos 200 ictères. La plupart du temps la syphilis est complètement latente.

Et dans ces rares cas où il existe des manifestations spécifiques concomitantes, qu'y a-t-il d'étonnant ? Par définition, l'ictère apparaît chez des malades syphilitiques.

Et cet ictère apparaissant chez des syphilitiques, est-il fatalement de nature spécifique ? Nous avons dit plus haut que la dermite vésiculo oedémateuse compliquait rarement le traitement arsenical. Il s'agit également de malades spécifiques, comme le fait remarquer M. Sézary, on ne reconnaît cependant à l'éruption aucune étiologie syphilitique !

MM. Garnier et Reilly rapportent l'observation d'une

spirochétose ictérigène au cours d'une *syphilis secondaire en évolution*. Toute manifestation survenant au cours d'une syphilis, même évolutive, ne relève pas forcément du tréponème.

4° *Les ictères parathérapeutiques ne s'accompagnent à aucun moment de leur évolution de signes d'intoxication ou d'intolérance arsenicale.*

Il faut cependant noter des cas où l'ictère est précédé de quelques manifestations d'ordre toxique, érythèmes (quatre fois dans notre relevé), éruption ortiée ou vésiculo-œdémateuse. Dans l'une des observations que nous publions plus loin, la jaunisse avait succédé à l'urticaire.

L'argument toutefois est généralement exact, mais s'il n'est pas en faveur d'une étiologie toxique, il n'est pas plus en faveur d'une étiologie syphilitique. Il faudrait pour cela qu'il fût démontré qu'il n'existe pas d'autre étiologie possible. Nous ne sommes pas obligés de choisir entre ces deux là, et l'argument est tout aussi valable à l'appui d'une autre théorie.

5° *L'ictère parathérapeutique peut s'observer après les cures bismuthiques et mercurielles.*

De même que la précédente, cette proposition est uniquement dirigée contre la nature arsenicale de l'ictère.

Encore peut-on concevoir théoriquement que le bismuth, comme l'arsenic, puisse altérer la cellule hépatique et déterminer une jaunisse.

On peut, en tout cas, objecter qu'il y a une différence considérable de fréquence d'ictères par l'emploi du mercure ou du bismuth d'une part et de l'arsenic d'autre part.

L'ictère par le mercure était exceptionnel, à tel point qu'on n'avait jamais discuté l'influence du médicament.

Quant à l'ictère post-bismuthique, il est rare égale-

ment. M. le D^r Sézary, constatant 28 cas d'ictère à sa consultation de la Charité et ayant un nombre sensiblement égal de malades traités par le bismuth et de malades traités par l'arsenic en vit 4 parmi les premiers contre 24 parmi les seconds.

D'ailleurs, cette cinquième proposition, serait-elle exacte, n'impliquerait pas la nature fatalement syphilitique de l'ictère. Du fait que la stomatite peut s'observer après le traitement mercuriel, bismuthique et même arsenical (Clément-Simon), conclut-on qu'elle est syphilitique ?

6° Enfin, *argument péremptoire pour M. Milian, les ictères guérissent avec rapidité si l'on continue la cure arsenicale.*

Tout d'abord, ce fait n'est pas rigoureusement constant, M. le Professeur Sicard rapporte le cas d'un malade à qui fut continué le traitement arsenical à hautes doses et qui mourut d'ictère grave; M. Ravaut, à la Société de Dermatologie, a mentionné un cas semblable. C'est celui d'une jeune femme qui présentait un ictère après un traitement arsenico-mercuriel. Elle mourut d'ictère grave par continuation de ce même traitement. M. Lortat-Jacob estime également qu'il est nécessaire de suspendre la thérapeutique arsenicale.

Par contre, M. M. Pinard communiquait à la même Société l'observation d'un ictère parathérapeutique que des doses de 1 gr. 05 de 914 avaient guéri.

Le désaccord des faits et des théories est donc flagrant : M. Sicard constate, d'après ses observations, qu'il peut être dangereux de poursuivre la cure arsenicale et que le malade guérit si l'on suspend cette cure.

Devant une telle opposition, il est logique de penser que l'arsenic « n'empêche pas » ces hépatites de guérir,

puisque aussi bien elles guérissent sans lui. Telle est l'opinion exprimée par M. Sézary. Les 28 cas d'ictère qu'il a observés à la Charité ont guéri par suspension des injections arsenicales et institution de la thérapeutique banale de l'ictère catarrhal. Il en fut de même pour la presque totalité des cas de notre statistique. Et puisqu'on voit parfois l'ictère syphilitique évoluer vers la forme grave, ne devrait-ce pas être, si la théorie de M. Milian est exacte, dans le cas, précisément, où l'on suspend le traitement ?

*
* *

La théorie d'une étiologie syphilitique repose donc sur des arguments qui sont tous discutables; en outre M. Sézary a fait valoir contre elle deux objections importantes.

C'est, en premier lieu, la négativité fréquente de la réaction de Bordet-Wassermann au cours de l'ictère parathérapeutique.

M. le D^r Milian donne une proportion de 8 réactions de Wassermann positives pour 11 ictériques. Nous trouvons au contraire, dans une statistique de M. le D^r Sézary, portant sur 20 malades : 11 réactions de Wassermann négatives et 9 positives.

Dans notre statistique personnelle, les données sérologiques sont malheureusement inutilisables 79 fois. Dans les 120 cas restants, 63 fois la réaction était négative, 31 fois elle était faiblement positive et 26 fois positive. 1 malade n'était pas syphilitique.

C'est donc dans plus de la moitié des cas que nous avons trouvé un Wassermann négatif.

On peut objecter que les séro-réactions ne sont pas toujours positives au cours de la syphilis en évolution

mais on reconnaîtra qu'elles le sont généralement et qu'il serait extraordinaire qu'un ictère syphilitique donnât un Wassermann négatif dans plus de la moitié des cas (Sézary).

En second lieu, et ce fait nous paraît un sérieux argument, l'ictère apparaît tout aussi bien chez des syphilitiques aux premiers mois de leur infection que chez d'anciens syphilitiques.

M. Sézary, sur 24 cas, a vu l'ictère apparaître 22 fois le premier mois de l'infection, 1 fois le troisième mois, 4 fois le sixième mois, 1 fois le septième mois, 6 fois pendant la deuxième année, 3 fois au cours de la troisième, 1 fois la cinquième, 1 fois la onzième, 1 fois la seizième, 1 fois chez un ancien syphilitique dont le début de l'infection avait passé inaperçu.

D'autre part, nous trouvons dans nos observations :

5 ictères apparus le premiers mois ;

16 entre 1 et 3 mois ;

71 entre 3 et 6 mois ;

35 entre 6 mois et 1 an ;

19 entre 1 an et 2 ans ;

15 entre 2 et 6 ans, après le début de la maladie, 2 la septième année, 2 la neuvième, 2 la dixième, 4 la douzième, 2 la seizième, 1 la vingtième, 1 la vingt-huitième année et chez 6 tabétiques.

Les 19 autres malades avaient été mis au traitement pour Wassermann positif, le début des accidents ayant été ignoré.

Il nous semble difficile d'admettre que, chez tous ces malades, dont les uns portent encore leur chancre et les autres ont une affection vieille de plus de vingt ans, dont les uns sont en période secondaire et les autres tabétiques,

la syphilis détermine une manifestation toujours pareille, une maladie du même type bénin, catarrhal, de même évolution.

A un point de vue théorique une telle uniformité paraît déjà impossible. La clinique nous fournit la preuve de cette impossibilité.

L'ictère syphilitique tardif, que ce soit une maladie de Hanot syphilitique ou une hépatite scléro-gommeuse, s'accompagne dans la règle de modifications de volume du foie. Or, on n'en constate jamais, du moins avec la même importance, au cours de l'ictère thérapeutique.

Toutes ces considérations font que, si nous reconnaissons bien que l'ictère parathérapeutique des syphilitiques peut quelquefois être dû au tréponème, nous ne pensons pas que la majorité des cas soit imputable à la syphilis.

Cette première théorie soulève trop d'objections. Nous allons voir que la seconde, elle aussi, donne prise à la critique.

THEORIE DE LA PATHOGENIE TOXIQUE DE L'ICTERE PARATHERAPEUTIQUE

Cette théorie est actuellement acceptée par la majorité des auteurs, notamment MM. Sicard, Dufour, Brocq.

D'après eux, l'arsenic lèse la cellule hépatique et détermine un ictère. Il est l'agent directement causal de l'hépatite. Nous voulons déjà noter ici un point que nous détaillerons plus loin ; nous n'entendons en aucune façon rejeter l'arsenic de la pathogénie des ictères parathérapeutiques. Trop d'exemples montrent qu'il y a corrélation certaine entre le facteur arsenic et le facteur ictère. Mais alors que les défenseurs de la théorie que nous allons examiner considèrent ce rapport comme direct, nous pensons avec M. Sézary qu'il n'est qu'indirect : l'arsenic ne fait que déclancher l'ictère et celui-ci n'est pas toxique.

Divers arguments ont été invoqués en faveur de cette opinion, sans qu'ils nous paraissent irrécusables, diverses expériences ont été instituées sans qu'elles nous paraissent démonstratives.

Nous allons les envisager :

Certains de ces arguments sont d'ordre clinique, d'autre sont fournis par le laboratoire, il en est enfin d'expérimentaux.

I. — ARGUMENTS CLINIQUES. — 1° *D'analogie toxique.* — M. le Professeur Sicard pense que certains ictères tardifs ont le type d'ictère toxique du fait de leur association à d'autres signes d'intoxication arsenicale. Il cite en particulier les altérations cutanées et l'abolition des réflexes achilléens.

Il est exact que l'on constate, quoique rarement, nous l'avons déjà dit, au cours du traitement arsenical des altérations cutanées. Nous avons observé quelques cas d'érythème simple (Obs. II) ou vésiculo-œdémateux, d'urticaire (Obs. III). Mais ces accidents semblent devoir être plutôt rattachés à des phénomènes de sensibilisation de l'organisme qu'à l'intoxication (Sézary) tout comme la crise nitroïde dont on ne conteste pas la nature anaphylactique.

Quant à l'aréflexie achilléenne, M. Sicard reconnaît qu'elle ne survient qu'après administration de très fortes doses d'arsenic et nous ne l'avons jamais observée chez les ictériques qui avaient été soumis à un traitement spécifique normal.

D'autre part, l'ictère est une manifestation très rare de l'intoxication arsenicale. On observe tout au plus un léger subictère et jamais l'ictère n'a constitué le symptôme majeur. Encore moins une manifestation isolée, comme l'est l'ictère parathérapeutique.

Il existe certes des formes monosymptomatiques de l'intoxication par l'arsenic : la polynévrite, la mélanodermie, mais nous ne sachons pas que l'ictère ait été rencontré dans ces conditions.

2° *Argument apporté par l'étiologie et les réactions humorales.* — Les arsénobenzols peuvent réaliser des ictères chez des sujets dont le Wassermann est négatif,

chez des sujets non syphilitiques : chez des paludéens par exemple. Et M. Sicard rapporte les faits suivants :

A trois sujets non syphilitiques, il a injecté de l'arsenic à doses prolongées et intensives (8 à 10 grammes) dans le but d'améliorer l'état de spasme et de contracture des membres supérieurs (l'un d'eux avait une fracture du rachis).

Or, chez ces malades, M. Sicard a vu apparaître un ictère.

Il est bien évident que la nature syphilitique d'un tel ictère est exclue et ces exemples ont été précisément cités dans la discussion de la théorie de M. Milian.

Mais l'ictère est-il de nature toxique ? Il faut bien admettre que l'arsenic joue un rôle, mais lèse-t-il la cellule hépatique ? Nous exposerons notre pensée dans le chapitre suivant. Pour le moment rappelons encore une fois que nous ne sommes pas obligés de choisir entre les deux théories de l'origine toxique ou syphilitique de ces ictères.

II. — Voyons en second lieu les arguments fournis par le *laboratoire*.

On a tenté de mettre en évidence des troubles hépatiques consécutifs aux injections de novarsénobenzol, pouvant traduire des lésions toxiques du foie. De nombreux auteurs ont fait des recherches dans ce sens (Queyrat, Langevin et Brûlé, Cavina) ils n'ont le plus souvent trouvé qu'une urobilinurie transitoire et notent la présence exceptionnelle des sels ou des pigments biliaires dans les urines.

D'autre part, M. le Professeur Sicard a dit que le taux de l'azotémie augmentait pendant les cures arsenicales. Le dosage de l'urée fait chez trois des ictériques dont nous publions les observations, a donné 0 gr. 21, 0 gr. 35,

0 gr. 40. Si une azotémie élevée peut se rencontrer, on peut donc dire qu'elle n'est pas constante.

Nous citerons enfin les conclusions de MM. Langevin et Brûlé empruntées à un article de MM. Chevallier et Paillard, qui sont loin d'être en faveur de la théorie toxique.

« Les injections de néosalvarsan retentissent donc d'une façon incontestable sur le foie, mais le Salvarsan ne paraît avoir qu'une *faible action toxique* sur le foie. Tandis qu'une simple affection grippale, que des troubles intestinaux, qu'un excès de boisson peuvent suffire à faire apparaître dans les urines les éléments de la bile en quantité notable, des doses élevées de néosalvarsan n'amènent au contraire que de façon inconstante et passagère l'apparition de sels biliaires et d'urobiline dans les urines. Encore convient-il de faire état de la syphilis en évolution et des troubles antérieurs du foie. Alors même que le foie est sérieusement lésé par la syphilis secondaire, les injections de néosalvarsan agissent à peine sur la rétention biliaire ».

Pas plus que la clinique, le laboratoire ne vient donc affirmer la théorie. Il semble au contraire s'y opposer.

III. — On a enfin recouru à l'*expérimentation*. Examinons le résultat des recherches entreprises.

Les auteurs s'accordent à reconnaître une certaine affinité de l'arsenic pour le foie et constatent que la fixation est maxima sur celui-ci aux premiers jours qui suivent l'injection, puis les jours suivants, sur la rate et les reins, enfin sur les organes ectodermiques et le tissu osseux (Vauthey). L'élimination est terminée en 7 jours.

Mais les dosages pratiqués après autopsie chez 4 malades ayant reçu du 914 et morts par la suite d'affections

diverses, ont montré, dans un cas (dosage pratiqué 7 heures après l'injection (Lantenais) un maximum de fixation sur le foie, et dans les trois autres (Jeanselme) des traces d'arsenic contre des quantités plus importantes fixées sur la rate, le poumon ou le système nerveux.

D'autre part, M. Masson, dans sa thèse, rapporte, d'après ses propres expériences, que cinq semaines après toute injection d'arsenic le foie n'en contient plus que des traces indosables et, dans tous les cas, il a constaté que des doses thérapeutiques de novarsénobenzol ne déterminent aucune lésion du foie.

Lacapère, dans un cas d'ictère post-arsénobenzolique, a constaté « une atrophie jaune aiguë du foie, avec désintégration de la cellule hépatique, mais sans aucune trace d'arsenic ».

L'expérimentation prouve donc un certain hépatotropisme de la part de l'arsenic, mais la fixation est toujours transitoire et n'a jamais semblé être suffisante, si toutefois les doses de 914 employées n'ont pas été exagérées, pour déterminer des altérations importantes de la cellule hépatique.

*
* *

Nous n'avons ainsi rien trouvé qui entraînaît formellement la conviction et nous allons voir qu'il existe contre la théorie toxique de sérieux arguments.

1° Tout d'abord, et c'est la première objection que l'on a toujours élevée, comment expliquer par une action toxique de l'arsenic un ictère qui apparaît parfois plusieurs mois après le traitement ?

Nous avons dit plus haut que nous avons observé 37 ictères survenus entre 1 et 2 mois, 25 entre 2 et 3 mois,

15 entre 3 et 6 mois et 2 entre 6 mois et 1 an après toute injection de novarsénobenzol.

C'est contraire à ce que nous savons des accidents ordinaires de l'intoxication par l'arsenic, « le galyl rend aveugle pendant la cure, et non après », dit M. Milian.

Pour parer à cette objection, on a cité le cas rapporté par Mlle Romme, d'un ictère, lié à une intoxication par le trinitrotoluène, survenu chez un ouvrier qui avait quitté l'usine depuis deux mois. Mais le fait est unique et il est d'interprétation discutable, car il s'agit là d'un autre toxique. Du trinitrotoluène on ne saurait conclure à l'arsénobenzène.

2° Voici un second argument qui paraît capital à M. Sézary.

Si l'arsenic était réellement toxique pour un malade donné, déterminant chez lui un ictère, comment expliquer que ce malade puisse supporter par la suite un nouveau traitement.

Les cas sont très fréquents où le novarsénobenzol, ayant été supprimé à l'apparition d'un ictère, a été repris par la suite, quelques mois après guérison de l'incident. Or, il est exceptionnel d'observer un nouvel ictère. MM. Chevallier et Paillard signalent bien l'ictère à répétition, mais ils le considèrent comme rarissime. Et jamais l'ictère parathérapeutique n'a constitué de contre-indication formelle à des traitements arsenicaux ultérieurs.

MM. Milian et Pinard ont réalisé à ce sujet une véritable expérimentation. Partisans de l'origine syphilitique de l'ictère, ils continuent à injecter de l'arsenic à leurs malades. M. Pinard notamment emploie de fortes doses. Peut-être n'est-on pas obligé d'attribuer la guérison à

l'arsenic, mais il est en tout cas impossible que celui-ci n'aggrave pas l'ictère, si cet ictère est toxique.

Comme le dit M. Milian : « On n'a pas l'habitude, quand un malade est intoxiqué par un poison, de continuer à lui administrer le même poison. » Nous ajouterons : « Et de le guérir ! »

3° Comme l'a justement fait remarquer M. Brodier, on ne constate aucune relation entre la dose totale de novarsénobenzol injectée et la date d'apparition de l'ictère.

Ce fait est, lui aussi, peu en faveur d'une intoxication hépatique par l'arsenic.

4° Cette théorie, enfin, ne peut expliquer les variations du nombre des ictères parathérapeutiques observées depuis 1913.

Avant l'apparition du 914, les ictères étaient fort rares, et Lacapère a pu dire qu'il n'en avait jamais constaté. Quelques cas cependant avaient été publiés (Rille, Pinkus, Woelsch, Simkin). Avec le novarsénobenzol, les cas se multiplièrent, mais d'après les statistiques d'un médecin allemand, M. Heinrich Rüge, ils suivirent une progression très nette. C'est ainsi que contre une proportion de 1,95 0/00 en 1919, on en relevait une de 9,40 0/00 en 1923.

D'autre part, au cours des dix premiers mois de 1928 que nous venons de passer à l'Hôpital Broca, nous n'avons relevé que 6 cas d'ictère. Les conditions étaient cependant les mêmes qu'en 1917 ou 1918.

Donc, si devant l'augmentation des cas d'ictère au temps de l'apparition du 914, on a pu incriminer ce médicament, comment expliquer que sa toxicité croisse jusque vers 1923, pour être actuellement en décroissance ?

Ces recrudescences, au cours de certains mois ou de certaines années ont été cependant expliquées de la façon suivante par les défenseurs de la théorie toxique. Il existerait des séries plus toxiques de novarsénobenzol, et parmi elles des séries ictérigènes.

Oltremare signale en effet une série toxique : accidents syncopaux, vomissements survenus chez quatre malades injectés avec une série nouvelle de 914.

Lagage et Léard signalent les mêmes faits.

Mais dans toutes ces observations, il n'est pas question d'ictère. Et s'il existe des séries toxiques de novarsénobenzol, rien n'est venu démontrer qu'il en existait des séries ictérigènes.

N'y a-t-il pas une explication plus simple ? Nous donnerons plus loin notre interprétation de ces faits.

Donc, en dehors de quelques cas très rares où il existe une intolérance arsenicale marquée de la part du foie (ictère à répétition), la théorie toxique n'explique pas plus que la théorie syphilitique, le plus grand nombre des ictères parathérapeutiques.

Essayons donc de soutenir une troisième opinion qui semble soulever moins d'objections.

HYPOTHESE DE LA NATURE CATARRHALE DE L'ICTERE PARATHERAPEUTIQUE

Devant la fragilité des hypothèses soulevées, devant le poids des objections auxquelles elles se heurtent, devant enfin la discordance et parfois même l'opposition des observations publiées, on ne peut se défendre de penser que l'explication n'a pas été donnée toute entière.

Dans la plupart des cas l'ictère parathérapeutique n'est ni toxique, ni syphilitique : c'est un ictère catarrhal.

L'hypothèse a déjà été émise et, ainsi que nous le mentionnons au début de ce travail, MM. Chevallier et Paillard en ont, en 1920, envisagé la possibilité, en ont reconnu la valeur, tout en pensant qu'elle ne devait pas être retenue faute de démonstration.

M. Brodier, la même année, a émis une opinion semblable, concluant : « Il semble que l'arsénobenzol à dose suffisante, favorise indirectement la production d'un ictère toxi-infectieux, ordinairement bénin chez des malades prédisposés. »

En février 1925, M. Heinrich Rüge publiait un long article basé sur l'étude de 1.331 cas d'ictère et concluait :

« Avec comme base, les observations rassemblées

(même tableau clinique, apparition de préférence en automne et en hiver de l'ictère parathérapeutique, absence de différences avec les autres cas d'ictère infectieux) l'ictère par le salvarsan peut s'identifier avec l'ictère infectieux simple, avec ce fait en plus, qu'aux causes déchaînantes ordinaires de l'ictère s'ajoutent comme moyens auxiliaires la syphilis et le salvarsan. » Il pense que le salvarsan joue le rôle principal dans ces causes déchaînantes et, accessoirement, le traitement ambulatoire, les occupations surmenantes, l'abus de l'alcool.

Enfin, en 1925 aussi, notre maître, M. le D^r Sézary, a admis l'hypothèse, qu'avec lui, nous soutenons aujourd'hui.

*
* *

L'ictère parathérapeutique a les caractères d'un ictère banal, d'un ictère catarrhal. Mais il faut évidemment expliquer le nombre particulièrement important d'ictères qu'on observe chez les malades traités pour syphilis. Il y a parmi eux beaucoup plus d'ictériques que parmi les autres. Il existe donc une cause prédisposante ou déchaînante.

Nous pensons que cette cause réside dans l'arsenic. Il y a incontestablement une relation entre l'apparition du médicament et l'accroissement considérable du nombre des ictères. On ne peut admettre qu'à ce moment la syphilis ait présenté une modification dans ses tendances à toucher le foie.

Or, ce rôle de déclenchement que nous attribuons à l'arsenic lorsqu'il s'agit d'ictère, est déjà connu pour d'autres manifestations morbides.

Il y a longtemps que l'on a signalé la propriété que pré-

sentent certains médicaments d'exalter la virulence de microbes saprophytes de l'organisme, déterminant ainsi des affections distinctes de celles que l'on soigne.

M. le D^r Milian lui-même a signalé ces faits, précisément à propos du traitement arsenical. Il leur a donné le nom de « Biotropisme ».

Les exemples n'en sont pas rares :

Le novarsénobenzol exalte la staphylococcie, et l'on voit les malades soumis au 914 présenter des poussées de furonculose. Il exalte la streptococcie : d'autres malades ont fait des érysipèles.

Il exalte encore le paludisme : c'est ainsi que des syphilitiques, anciens paludéens, ont au cours de leur traitement des poussées de fièvre (Jeanselme et M. Bloch).

Le mercure et le bismuth, pour leur part, réveillent la virulence de l'association fuso-spirillaire, et les stomatites si fréquentes que l'on observe au cours du traitement des syphilitiques sont l'un des meilleurs exemples du « biotropisme ».

Pourquoi l'ictère parathérapeutique ne relèverait-il pas d'une semblable pathogénie ?

Il nous manque pour justifier formellement notre hypothèse la preuve cruciale que constituerait la découverte de l'agent responsable de l'ictère catarrhal. Mais personne ne nie le caractère infectieux de celui-ci, bien prouvé par son épidémicité. Rien n'empêche donc de faire entrer cet ictère dans le cadre des accidents biotropiques.

Si les preuves absolues n'existent pas, des arguments peuvent être donnés, qui ne se heurtent pas aux graves objections qui nous ont fait rejeter les théories précitées.

En premier lieu, examinons les faits cliniques, et nous

verrons que le parallèle se soutient entre l'ictère parathérapeutique et l'ictère catarrhal.

Quant à la fréquence, reportons-nous aux statistiques de M. Rüge.

Pour les ictères parathérapeutiques, il trouve la proportion suivante :

En 1919 : 1,95 0/00

En 1923 : 9,40 0/00.

Pour les ictères infectieux épidémiques :

En 1913 : 1,47 0/00

En 1919 : 4,79 0/00

En 1923 : 17,73 0/00

Les conditions étiologiques sont aussi les mêmes, avec une fréquence légèrement plus marquée chez la femme.

La recrudescence des ictères, constatée au printemps et à l'automne, n'a pas été relevée par nous dans nos statistiques : c'est au mois d'avril et d'août qu'ils furent les plus nombreux; mais il semble que selon les années et les pays, les ictères prédominent à des époques différentes.

Quant à la symptomatologie, il n'existe absolument aucune différence entre l'ictère parathérapeutique et l'ictère catarrhal.

Dans les deux cas, on retrouve le plus souvent cette période infectieuse pré-ictérique, marquée par de la courbature, de l'embarras gastrique, des vomissements avec absence ordinaire de fièvre.

Dans les deux cas s'installe, une ou deux semaines après le début, un ictère assez net, avec ou sans décoloration des matières, avec urines foncées, le malade ayant un foie souvent un peu gros et douloureux, une rate perceptible.

Dans les deux cas, l'évolution est la même, et le ma-

Malade abandonné à lui-même ou sous l'influence du régime lacto-végétarien, guérit en 15 jours ou 1 mois.

Nous avons choisi parmi les fiches de l'Hôpital Broca six courtes observations d'ictère parathérapeutique, et nous en avons personnellement pris quatre au cours de l'année 1928.

Il est inutile de multiplier les exemples : l'on verra dans toutes une véritable description d'ictère catarrhal.

OBSERVATION I

(Personnelle)

M. LEP..., Jean-Baptiste, âgé de 30 ans, se présente au dispensaire Fournier en décembre 1927, avec une roséole.

Le mois précédent, il avait présenté un chancre du sillon balano-préputial, accompagné de pléiades ganglionnaires. Une réaction de Bordet-Wassermann, pratiquée en décembre, donne un résultat fortement positif.

Le 12 décembre 1927 il est mis à un traitement mixte : novarsénobenzol et bismuth (Quinby).

Il reçoit, entre le 22 décembre 1927 et le 20 février 1928, 6 gr. 75 de 914 et 10 piqûres de Quinby.

Cette première série de traitement n'est marquée par aucun incident.

Il commence sa seconde série en mars 1928 après un mois de repos.

Entre le 21 mars et le 30 mai, il reçoit 6 gr. 75 de 914 et 20 piqûres de muthanol double.

Comme la première série, celle-ci est très bien supportée.

Le 23 juillet 1928, c'est-à-dire 54 jours après sa dernière piqûre, le malade se présente à nous avec un ictère peu accusé.

Le début des malaises remonte à une semaine. Ils ont été constitués par un état saburral des voies digestives avec anorexie, vomissements et constipation. Le malade n'a pas pris sa température, mais pense qu'il n'était pas févreux.

L'ictère est apparu progressivement. Actuellement les téguments sont peu colorés, mais les conjonctives sont nettement jaunes. Les urines sont foncées et contiennent

des pigments et des sels biliaires, ainsi que de l'urobiline. Les matières sont normalement colorées.

Il n'y a ni prurit, ni bradycardie.

Depuis une semaine, le malade aurait maigri de plusieurs kilogrammes.

Il n'y a aucune coexistence de manifestations toxiques ou syphilitiques.

Le foie est un peu augmenté de volume, non douloureux à la pression. La rate est percutable.

Le laboratoire nous renseigne sur le taux de son urée sanguine, qui est de 0 gr. 35. Son Wassermann est négatif.

Le malade est mis au traitement banal de l'ictère catarrhal : régime, lavements froids et sulfate de soude à petites doses.

Le 28 juillet. — L'ictère est toujours le même. Les matières sont maintenant décolorées.

Le 13 août. — Nous avons revu le malade qui avait repris toutes ses forces. Toutes les manifestations de son ictère avaient disparu.

OBSERVATION II

(Personnelle)

M. YAS..., manoeuvre, âgé de 23 ans, entre à la salle Vidal, le 29 novembre 1927, pour roséole.

Cette éruption date d'un mois et son Wassermann est fortement positif. Il a à ce moment 0 gr. 30 d'urée sanguine.

Il est mis aussitôt au traitement mixte, novarsénobenzol, bismuth (muthanol).

Il reçoit, du 29 novembre au 24 décembre, date de sa sortie de l'hôpital, 3 grammes de 914. Son traitement est continué au dispensaire et sa série complète est, le 20 janvier, de 5 gr. 25 de 914 et de 9 piqûres de bismuth.

La série est bien supportée.

Il reprend une seconde série le 20 avril.

Il reçoit 5 gr. 95 de novarsénobenzol et 11 piqûres de bismuth.

Elle se termine le 22 juin 1928.

Le 22 juin, il est à nouveau hospitalisé à la salle Vidal pour érythème généralisé. Le début remonte à trois jours. Le malade présente, disséminés sur tout le corps, des placards érythémateux rouge vif, uniformes avec des intervalles de peau saine. L'affection a débuté par les mains et s'est peu à peu étendue, envahissant tout le corps, l'atteinte des jambes a été accompagnée d'œdème et de gêne fonctionnelle.

Le malade se plaint en outre de courbature. Il n'y a pas de purit. Sa température est de 38°2.

Son Wassermann est négatif.

On traite le malade par l'auto-hémothérapie et il sort le 7 juillet 1928, avec une éruption à peu près disparue et un bon état général.

Enfin, sans nouvelle série de médicaments, le malade est hospitalisé une troisième fois le 17 juillet 1928. Il présente un ictère.

Vers le 10 juillet, le malade s'est senti fatigué, asthénisé. Il n'a pas pris sa température.

Le 12, un ictère s'est installé, dont la teinte est allée en augmentant jusqu'à son entrée à l'hôpital.

On se trouve en présence d'un ictère franc, coloration jaune safran de la peau et des muqueuses. Les urines sont foncées, contiennent des pigments et des sels biliaires. Les matières sont décolorées.

Il n'y a pas de fièvre, pas de purit. Bradycardie à 48. Le foie est douloureux, de volume normal. La rate est largement perceptible.

Son Wassermann est négatif. Il a 0 gr. 40 d'urée sanguine. Le malade est soumis au traitement ordinaire de l'ictère et sort le 9 août, son ictère étant à peu près complètement disparu.

Actuellement, Yass... a déjà reçu 3 gr. de novar dans sa troisième série et les a supportés sans incidents.

OBSERVATION III

(Personnelle)

Mme BAR..., âgée de 40 ans, ménagère, entre le 31 janvier 1928 à la salle Cullerier pour ulcération anale, apparue une semaine auparavant.

Elle présente en effet une ulcération dissimulée dans

les plis de la muqueuse anale, arrondie, à bords décollés, à fond suppurant.

Dans l'aîne gauche, elle offre au palper une masse dure, grosse comme une noix, douloureuse.

Le Wassermann est négatif. On porte le diagnostic de chancre mou et on la traite par des vaccins.

Elle sort le 18 février 1928.

Un second Wassermann pratiqué le 1^{er} mars se montre positif. Le chancre était mixte et la malade, à nouveau hospitalisée, est mise au 914 et au bismuth.

Elle reçoit sa première piqûre le 2 mars. Le 5 elle reçoit 0 gr. 30 de 914, le 8, 0 gr. 45. Le 12, coïncidant avec une élévation de température à 38°5, apparaît une urticaire généralisée, devant laquelle est suspendu le traitement.

Le 13, l'urticaire a disparu, mais s'installent des troubles digestifs avec vomissements. La fièvre est à 38°5. La malade se plaint de céphalée et de courbature.

Le foie est normal, la rate à peine percutable. La fièvre monte à 39° le 16, et l'état infectieux subsiste jusqu'au 20. On note ce jour-là une légère hémorragie gingivale.

Le 21 mars, avec une température revenue à 37°, s'installe un ictère généralisé, avec dans les urines présence de sels, de pigments biliaires et d'urobiline. Les matières ne sont pas décolorées.

Les hémorragies gingivales persistent.

Le foie et la rate sont normaux.

Le 23 mars, on pratique une réaction de Wassermann qui est négative. L'urée sanguine est de 0 gr. 21.

Elle est mise au traitement ordinaire.

Le 27, l'ictère s'atténue déjà en même temps que s'améliore son état général.

La malade quitte l'hôpital le 7 avril complètement guérie.

OBSERVATION IV

(Personnelle)

Mme HOC..., Marie, âgée de 24 ans, se présente à la consultation le 21 décembre 1927, avec une éruption papuleuse généralisée.

En septembre, elle avait constaté des ulcérations sur ses petites lèvres et l'éruption qu'elle a actuellement remonte à la fin du mois de novembre. Une réaction de Wassermann pratiquée en ville à ce moment s'est montrée positive et elle avait reçu une quantité inconnue de 914 et de cyanure de mercure.

On la met en traitement à l'hôpital Broca le 24 décembre. Elle reçoit entre cette date et le 10 mars 1928, 5 gr. 70 de 914 et 11 piqûres de bismuth (Quinby). Elle se repose un mois et revient le 11 avril avec un bon état général et sans aucune manifestation spécifique. Son Wassermann est négatif.

On recommence une série et elle reçoit, entre le 11 avril et le 14 juin, 5 gr. 55 de 914 et 10 piqûres de bismuth (muthanol).

Ces deux séries ont bien été supportées.

Le 4 septembre 1928, 70 jours après sa dernière piqûre, elle se présente à nous avec un ictère très net, apparu depuis 8 jours. Le début avait été progressif, accompagné de troubles digestifs. Les urines sont foncées, les matières sont décolorées. Le Wassermann est négatif.

Elle n'a pas de température.

Elle est mise au régime, elle reçoit du calomel, du salicylate de soude, des lavements froids.

L'ictère s'améliore progressivement et le 13 septembre, c'est-à-dire trois semaines après le début, il a presque complètement disparu. La malade a un bon état général et ne présente de lésions d'aucune sorte.

OBSERVATION V

(Recueillie dans les fiches du dispensaire Fournier)

Mme HER..., Camille, âgée de 27 ans, a présenté à la consultation, le 31 octobre 1917, un chancre induré de la grande lèvre gauche.

Elle a été admise à l'hôpital le 1^{er} novembre et mise aussitôt à un traitement mixte. Elle a reçu entre cette date et le 14 janvier 1918, 6 gr. 75 de 914 et 12 piqûres de cyanure de mercure. Série bien supportée.

Le 5 mars, 50 jours après sa dernière piqûre de 914, la malade a présenté un état nauséeux, avec vomissement des courbatures avec rachialgie, une barre épigastrique avec douleur à l'hypochondre droit.

Un ictère léger est apparu peu à peu. Les urines sont foncées, les matières non décolorées.

Son Wassermann est négatif.

On la met au régime, lavements froids et salicylate de soude.

Le 21 mars, l'amélioration est complète, il ne persiste plus qu'un très léger subictère.

OBSERVATION VI

(Recueillie dans les fiches du dispensaire Fournier)

Mme BLO..., Marguerite, âgée de 20 ans, présente en novembre 1917 un chancre syphilitique de la grande lèvre gauche.

Le mois suivant, en décembre, elle a une roséole, avec adénopathies et une angine. Son Wassermann est positif.

Entre le 17 décembre 1917 et le 28 février 1918, elle reçoit 7 gr. 10 de 914 et 20 piqûres de cyanure de mercure.

La série est bien supportée et le 23 mars son Wassermann est négatif.

Le 10 mai 1918, 67 jours après sa dernière piqûre, la malade a un ictère généralisé, avec urines foncées et matières décolorées. Il a été précédé d'une période de courbatures avec barre épigastrique pendant quelques jours.

Le Wassermann est négatif. Pas de lésions spécifiques.

Elle est mise au traitement banal et guérie le 29 mai.

OBSERVATION VII

(Recueillie dans les fiches du dispensaire Fournier)

M. MON..., Lucien, âgé de 26 ans, a eu en novembre 1917, un chancre syphilitique du fourreau avec

pléiades ganglionnaires bilatérales. Il présente en outre des céphalées nocturnes.

Le 12 novembre on le met au traitement mixte, 914 et cyanure de mercure; 3 jours après sa première piqûre de cyanure, le malade a une stomatite devant laquelle on suspend le mercure.

Entre le 12 novembre et le 9 janvier, il reçoit 5 gr. 85 de novarsénobenzol.

Ses manifestations spécifiques ont disparu.

Le 6 mars 1918, 55 jours après son dernier 914, il présente un ictère léger, avec urine foncées. Il a été précédé de phénomènes infectieux : asthénie, courbatures.

Le Wassermann est négatif.

Après trois semaines du traitement ordinaire, le 1^{er} avril, tout est rentré dans l'ordre.

OBSERVATION VIII

(Recueillie dans les fiches du dispensaire Fournier)

Mme LEF..., Mathilde, est hospitalisée à Broca, le 27 novembre 1917, pour roséole et plaques muqueuses vulvaires.

Le Wassermann est positif.

Entre le 5 décembre et le 26 janvier, on lui fait du novarsénobenzol à petites doses, la malade présentant des accidents lipothymiques aux doses fortes. Elle ne reçoit ainsi que 2 grammes de 914.

On avait tenté d'y associer le cyanure de mercure, on dut le supprimer à l'apparition d'une stomatite après la première piqûre.

Le 17 avril, la malade a un ictère généralisé, avec barre épigastrique, céphalée.

Le Wassermann est négatif.

Elle est mise au régime et son ictère disparaît en un mois.

Nous regrettons la pauvreté du tableau clinique de ces dernières observations. Ce sont celles de malades exami-

née seulement à la consultation du Dispensaire et dont les fiches sont forcément très succinctes.

Nous ne trouvons un certain intérêt que dans la stomatite qu'ont présentée les deux dernières malades. Elle montre le parallélisme qui peut exister entre les actions biotropiques de l'arsenic et du mercure.

A côté de ces cas banaux, nous avons eu l'occasion de relever ceux de deux époux simultanément en traitement, ayant reçu des quantités semblables de novarsénobenzol et ayant présenté un ictère à la même époque, avec le même intervalle entre leur jaunisse et leur dernière injection de 914.

Voici ces deux observations :

OBSERVATION IX

(Recueillie dans les fiches du dispensaire Fournier)

M. DUG..., Léon, âgé de 30 ans, vient consulter en avril 1917.

Au mois de février, il avait eu un chancre syphilitique du sillon balano-préputial.

Il a actuellement une roséole et un Wassermann fortement positif : Ho.

Entre le 20 avril et le 25 juin, il reçoit 4 gr. 80 de novarsénobenzol et 20 piqûres de cyanure de mercure.

Le 20 juillet 1917, on trouve un Wassermann encore, mais plus faiblement, positif, H4 et on continue le cyanure de mercure.

Le 1^{er} août, 35 jours après sa dernière piqûre de 914, le malade a un ictère avec urines foncées et barre épigastrique.

Il est mis au régime et aux lavements froids.

Le 22 août, le Wassermann est toujours positif H5.

Le 8 septembre, l'ictère a disparu.

OBSERVATION X

(Recueillie dans les fiches du dispensaire Fournier)

Mme DUG..., Charlotte, est âgée de 44 ans, femme du précédent, vient consulter avec lui en avril 1917.

Elle avait eu, en mars, un chancre induré de la fourchette, avec pléiades inguinales bilatérales. Wassermann positif : H 5.

Entre le 16 avril et le 24 juillet, elle reçoit 6 gr. 65 de novarsénobenzol et 20 piqûres de cyanure de mercure.

Le 13 août 1917, 12 jours après l'apparition d'un ictère chez son mari, elle est prise de courbatures et d'arthralgies et le 23 août, 30 jours après sa dernière piqûre de 914, s'installe un ictère léger, avec urines foncées, constipation, barre épigastrique.

Le 7 septembre, l'ictère est très net.

Le Wassermann est négatif.

On l'a mise au traitement de l'ictère infectieux et le 1^{er} octobre, tout avait disparu.

Cette malade a été suivie jusqu'en 1922. Elle n'a par la suite présenté aucun accident et son Wassermann a toujours été négatif.

Ces faits peuvent se comparer au cas rapporté par MM. Chevallier et Paillard.

« Un homme jeune est atteint d'ictère au cours d'une seconde série de novarsénobenzol (ictère tardif typique). Il habite avec ses deux beaux-frères qui ne sont pas syphilitiques, ne reçoivent aucune injection, ne prennent aucun médicament. Les deux beaux-frères sont atteints, à quelques jours d'intervalle, d'un ictère du type catarrhal, qui débute peu après celui de notre malade et évolue comme le sien. »

N'y a-t-il pas là la preuve que cet homme syphilitique était atteint d'un ictère infectieux, contagieux pour ses

deux beaux-frères ? Ceux-ci n'ont tout de même pu contracter au contact du malade un ictère syphilitique ou un ictère toxique !

Il en est de même, chez nos deux époux, quoique le cas soit moins schématique. Faut-il admettre que dans ces deux organismes différents, la syphilis ou l'arsenic aient manifesté la même tendance au point de déterminer un ictère presque le même jour ?

Tous ces cas sont bien le fait d'ictères catarrhaux.

En somme, l'ictère parathérapeutique nous paraît un ictère banal dont l'éclosion est favorisée par l'arsenic. Ce fait explique sa plus grande fréquence au moment des épidémies d'ictères (ce qui a été constaté notamment en Amérique), l'arsenic favorisant le développement de l'infection hépatique chez nombre de sujets qui, sans son intervention, auraient résisté à l'agent pathogène.

On objectera qu'il existe pourtant des ictères indubitablement syphilitiques, après traitement insuffisant coïncidant avec une roséole de retour, un Wassermann fortement positif, ou encore l'ictère pré-roséolique qui a été signalé.

Certes, nous l'admettons.

Nous reconnaissons aussi que certains sujets sont intolérants à l'arsenic, que leur foie plus ou moins lésé antérieurement n'en peut supporter la toxicité.

Mais nous croyons à l'origine biotropique *habituelle* de l'ictère parathérapeutique.

Il n'existe certainement pas contre cette théorie d'arguments aussi nombreux que ceux que l'on oppose facilement aux deux autres.

Reprenons, par exemple, les objections que nous avons élevées contre la théorie de la nature syphilitique de

l'ictère parathérapeutique, nous voyons que notre hypothèse s'accorde avec elles.

— La réaction de Wassermann peut aussi bien être négative que positive au cours d'un ictère infectieux.

— L'ictère parathérapeutique, considéré comme accident biotrope, peut apparaître à toutes les périodes de la syphilis, et il peut ne s'accompagner ni de manifestations toxiques, ni de manifestations syphilitiques.

Notre théorie ne va pas non plus à l'encontre des arguments soulevés contre l'origine toxique de l'ictère parathérapeutique.

— Un ictère catarrhal peut fort bien apparaître plusieurs mois après un traitement arsenical, et quelle que soit la dose totale d'arsenic injectée.

— Et nous comprenons bien qu'un malade qui a eu un tel ictère puisse, par la suite, supporter sans incidents un nouveau traitement arsenical.

Quelle sera donc, d'après ce que nous avons vu, la conduite thérapeutique à tenir ?

Tout naturellement, on opposera à l'ictère parathérapeutique le traitement ordinaire de la jaunisse : régime lacté ou lacto-végétarien, lavements froids, sulfate de soude à petites doses.

M. le D^r Sézary a traité ainsi, depuis 1921, à la Charité, tous les malades syphilitiques atteints d'ictère parathérapeutique. Il a toujours constaté leur guérison dans les délais normaux.

Il est préférable de suspendre la médication arsenicale, quoique la poursuivre n'empêcherait sans doute pas le malade de guérir. Il y a deux raisons à cela.

L'arsenic, considéré comme agent de biotropisme hépatique, doit être supprimé, à l'apparition de l'ictère, de

la même façon que l'est le mercure devant la stomatite.

Ensuite, le cas peut se présenter, bien rarement, il est vrai, au cours de l'ictère catarrhal, où la cellule hépatique est fortement lésée. La toxicité de l'arsenic pour un tel foie en état de moindre résistance, pourrait déterminer un ictère grave, mortel.

Le fait a été rapporté par plusieurs auteurs (Ravaut, Lortat-Jacob). MM. Pinard l'attribue à une insuffisance du traitement, mais MM. Ravaut et Lortat-Jacob s'élèvent justement contre cette opinion.

Dans le cas d'une syphilis inactive, sans signe clinique ou humoral, on peut passer de l'emploi du bismuth ou du mercure.

Si une thérapeutique active est nécessaire, M. le D^r Sézary institue passagèrement un traitement mercuriel (le mercure ayant des propriétés cholagogues) qu'il remplace au déclin de l'ictère par des injections de bismuth. Il revient ensuite au traitement arsenical.

Existe-t-il un moyen de parer à la fréquence de l'ictère parathérapeutique ?

Les Américains ont conseillé l'absorption de sucre une demi-heure avant l'injection de 914. Ils pensent qu'un foie riche supporte mieux le néosalvarsan qu'un foie pauvre en glycogène.

Les Allemands croient à la nocivité du traitement ambulatoire, au moins pour la première cure, et conseillent à leurs malades des occupations peu fatigantes. Ils contrôlent en outre les urines quant à la présence de l'albumine, de sucre, des pigments biliaires.

CONCLUSIONS

I. — Le problème de la pathogénie de l'ictère parathérapeutique des syphilitiques traités par les arsénobenzènes n'a pas encore été résolu.

La discordance existant entre les deux théories de la nature toxique et de la nature syphilitique qui tendent à l'expliquer, empêche de considérer ces théories comme satisfaisantes.

Elles sont, l'une ou l'autre, loin de s'accorder avec la majorité des cas.

II. — La théorie de la nature syphilitique de l'ictère parathérapeutique, défendue par M. le D^r Milian, est basée sur six arguments, qui sont également discutables.

Elle se heurte en outre à des objections sérieuses qui la font repousser :

1° Dans plus de la moitié des cas, la réaction de Wassermann est négative, ce qui va à l'encontre de ce que nous connaissons des manifestations ordinaires de la syphilis.

2° L'ictère parathérapeutique apparaît aussi bien chez des syphilitiques récemment infectés que chez des syphilitiques anciens. Il est difficile d'admettre, à des périodes aussi différentes de l'infection, l'existence d'un ictère du même type catarrhal, ayant la même évolution, s'accompagnant des mêmes signes objectifs hépatiques.

III. — La théorie de la nature toxique de l'ictère parathérapeutique, admise par la majorité des auteurs, prête également à critique.

Tant au point de vue des conditions cliniques d'apparition de l'ictère parathérapeutique, qu'au point de vue des résultats fournis par l'expérimentation et le laboratoire, elle est en désaccord avec la plupart des cas.

Et contre elle aussi s'élèvent des arguments :

1° On ne peut guère expliquer par une action toxique de l'arsenic, un ictère qui apparaît parfois plusieurs mois après le traitement, et cela sans aucune relation avec la dose totale d'arsenic injectée.

2° On ne comprend pas non plus que l'arsenic ayant une fois déterminé un ictère chez un malade, puisse être parfaitement toléré par la suite.

3° Cette théorie enfin ne peut expliquer les variations du nombre des ictères parathérapeutiques, observées depuis l'apparition du novarsénobenzol dans le traitement de la syphilis.

IV. — L'hypothèse de la nature catarrhale de l'ictère parathérapeutique, déjà soutenue par ailleurs, semble au contraire s'accorder avec le plus grand nombre de faits.

On peut considérer cet ictère comme un nouvel exemple de ce que M. Milian a appelé le « biotropisme », et dont on connaissait déjà d'autres manifestations.

Ses recrudescences coïncident avec celles de l'ictère catarrhal.

Son allure clinique est identique.

Enfin, il guérit par le traitement ordinaire de l'ictère catarrhal sans qu'il soit nécessaire de recourir aux arsénobenzènes.

V. — Il en résulte que le traitement de l'ictère survenant chez un syphilitique soumis à l'arsenic, doit être celui de tout ictère infectieux bénin.

VI. — Ces conclusions nous paraissent s'appliquer à la majorité des ictères parathérapeutiques, mais nous reconnaissons que, parmi ceux-ci, il en est dont la nature syphilitique ou toxique est indiscutable.

BIBLIOGRAPHIE

- ABTBOUL. — Contribution à l'étude étiologique et pathogénique des ictères novarsénobenzoliques. (Thèse de Paris, 1921.)
- ARCHIMBAUD. — Des ictères consécutifs au traitement de la syphilis par le salvarsan et le néosalvarsan. (Thèse de Lyon, 1914.)
- BERTRAND. — Des troubles hépatiques survenant au cours du traitement antisyphilitique par les arsenicaux organiques. (*Bruxelles Médical*, 17 janvier 1926, p. 380.)
- BODIN. — Les ictères au cours de la syphilis, traités par le novarsénobenzol. (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1921, p. 242.)
- BONNIN. — Les ictères de la syphilis acquise. (*Gazette hebdomadaire de la Société de Médecine de Bordeaux*, 1925, p. 259.)
- BROCQ. — La question des ictères chez les syphilitiques traités par les injections intraveineuses des nouveaux composés arsenicaux. (*Bulletin Médical*, 1921, page 235.)
- BRODIER. — Note sur l'ictère de l'arsénobenzol. (*Annales des Maladies vénériennes*, 1920, p. 465.)
- CASTAIGNE ET PAILLARD. — Les ictères chroniques syphilitiques de l'adulte. (*Journal Médical Français*, février 1920.)
- CAVINA. — L'urine après injection intra-veineuse de salvarsan. (Analyse, *Presse Médicale*, 1918, p. 325.)
- CHABROL ET KHOURY. — L'ictère des arsénobenzols. (*Paris Médical*, 1919, p. 467.)
- CHATELLIER ET BONNETERRE. — De l'ictère syphilitique ante-roséolique et des manifestations cliniques de la syphilis avant la roséole. (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1921, p. 165.)

- CHAUFFARD. — Ictères syphilitiques et ictères arsenicaux. (*Revue générale de Clinique et de Thérapeutique*, 1923, p. 17.)
- CHEVALLIER. — Les ictères syphilitiques précoces. (*Journal Médical Français*, février 1920.)
- CHEVALLIER ET PAILLARD. — L'ictère post-arsénobenzolique des syphilitiques. (*Journal Médical Français*, février 1920.)
- CLEMENT SIMON. — Note sur 55 cas d'ictères. (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1920.)
- (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, janvier 1928.)
- DUJARDIN. — Les ictères toxiques dus au néo-salvarsan. (Société clinique des Hôpitaux de Bruxelles, 10 janvier 1914.)
- EMERY. — L'ictère du salvarsan. (*La Clinique*, 13 juin 1913.)
- FABRY. — Fall von sogennantenn Salvarsan-ikterus. Med. Kein., Berlin, 1920, p. 269.)
- FOURNIER, A. — Leçons cliniques sur la syphilis.
- FOURNIER ET JOLTRAIN. — (Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 22 décembre 1911.)
- GARNIER ET REILLY. — Ictère à spirochètes associé à une syphilis secondaire en évolution. (Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 27 juillet 1917, p. 970.)
- GASTOU ET TISSOT. — L'ictère syphilitique primaire. (*Revue Française de Dermatologie et de Vénérologie*, Paris 1925, p. 26.)
- GOLAY. — L'ictère tardif du néosalvarsan et du galyl. (*Annales des maladies vénériennes*, janvier 1918.)
- GOUGEROT. — Le traitement de la syphilis en clientèle. (Paris, Maloine.)
- HAGUËNEAU ET KUDELSKI. — Des ictères observés au cours du traitement de la syphilis par les novarsénicaux organiques. (*Gazette des Hôpitaux*, 1920, p. 245.)
- HALLAM. — Post-salvarsan jaundice. (Lancet London, 1920, p. 1356.)
- HANOT. — (*Presse Médicale*, 30 septembre 1896, p. 585.)

- HUDELO. — Contribution à l'étude des lésions viscérales de la syphilis héréditaire. (Thèse de Paris, 1890.)
- JEANSELME. — La Syphilis. (Paris, 1926.)
- JEANSELME ET SEZARY. — Précis de syphiligraphie. (Paris, 1925.)
- LACAPÈRE. — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux. (Paris, Masson, 1918.)
- LAGAGE ET LÉARD. — (*Annales des maladies vénériennes*, 1921.)
- LANGVIN ET BRULÉ. — (Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17 novembre 1916.)
- LAURENT. — Les ictères des syphilitiques traités par le novarsénobenzol. (*Journal de Médecine de Lyon*, 1921.)
- LAZERAT. — L'ictère grave apparaissant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes. (Thèse, Paris, 1926.)
- LÉVY-BING ET DUREUX. — Deux cas d'ictère consécutifs aux injections intra-veineuses de salvarsan. (*Annales des Maladies vénériennes*, janvier 1912, p. 40.)
- LINSER. — Ikterus und salvarsan. (Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. innere Med. München, 1922, p. 65.)
- LYNCH ET HOGE. — Toxic jaundice following intensive antisyphilitic treatment. (*Journal Am. Méd. Ass.* Chicago, 1919, p. 1687.)
- MASSON. — Pathogénie clinique et expérimentale des ictères dits arsénobenzoliques. (Thèse Strasbourg, 1925.)
- MILIAN. — L'ictère dit du salvarsan. (Bulletin de la Société Française de Dermatologie, juillet 1914, décembre 1915.)
- Deux cas d'ictère au cours du traitement par le néosalvarsan. (*Paris Médical*, 3 mars 1917.)
- Trois cas d'ictère au cours du traitement par l'arsénobenzol, leur nature syphilitique. (Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17 octobre 1919.)
- L'ictère qui survient après les cures de novarsénobenzol est dû à la syphilis hépatique. (Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1920, p. 226.)

- L'ictère parathérapeutique des arsénobenzols en particulier. (*Revue Française de Dermatologie*, 1925, p. 164).
- MILIAN ET SOLENTE. — Ictère toxique du novar. (Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1924, p. 129.)
- MOULARD. — Contribution à l'étude de l'ictère dans les phénomènes secondaires de la syphilis. (Thèse de Paris, 1879.)
- NICAUD. — Les ictères consécutifs au traitement par le salvarsan et le néosalvarsan. (*Presse Médicale*, 1920, p. 322.)
- L'ictère syphilitique primaire. (*Presse Médicale*, 1927, 23 février.)
- OLTRAMARE. — Contribution à l'étude de la toxicité des arsénobenzols. Une série toxique de 914. (*Annales des maladies vénériennes*, p. 1921, p. 240.)
- PERRIN. — Les ictères au cours de la syphilis (*Marseille Médical*, 1920, p. 329.)
- PINARD, M. — (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 8 mars 1928.)
- PINKUS. — (Méd. Klein, Berlin 1915, p. 1452.)
- QUEYRAT. — (Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 11 juillet 1914.)
- RAMOND, L. — La mélanodermie arsenicale. (*Presse Médicale*, 29 septembre 1928.)
- RAVAUT. — (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 8 mars 1928.)
- RILLE. — Un cas d'ictère après le salvarsan. (Méd. Berlin. Wosch., 1910, p. 1500.)
- ROMME. — L'ictère toxique des ouvriers des usines de guerre. (*Presse Médicale*, 26 avril 1917.)
- RUGE, HEINRICH. — Ein Beitrag zur Gelbsuchtfrage einfache, Gelbsucht und sogen. Gelbsucht nach Salvarsan. (Arch. für Dermatologie und syphilis, 1925, p. 213.)
- SABLÉ ET DARRÉ. — (Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux, 22 décembre 1916.)
- SCHAFER. — Spatikterus nach Salvarsan. (Berlin, Klein. Wosch, 1920, p. 43.)
- SCOTT ET PEARSON. — Ictère syphilitique et arsenical. (*American Journal of syphilis*, octobre 1919.)

- SEZARY. — Les déterminations viscérales latentes de la syphilis secondaire. (*Gazette des Hôpitaux*, 1907, p. 123.)
- Lésions histologiques du foie dans la syphilis secondaire. (Mémoires de la Société de Biologie, 1908, p. 678.)
- Ictère grave de la période secondaire. (*Presse Médicale* de 1908, p. 618.)
- L'ictère parathérapeutique des syphilitiques. (*Pratique Médicale Française*, septembre 1928.)
- SICARD. — (Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17 et 24 octobre 1919.)
- SIMKIN. — Des ictères survenant après injections de salvarsan et de néosalvarsan. (Thèse, Genève 1912.)
- STOKES-RUDEMAN. — Epidemic infectious jaundice and its relations with the treatment of syphilis. (*Archives of int. Médecine*, 1920, p. 520.)
- VAUTHEY. — Le foie et l'arsenic. (Travail de la clinique médicale, Lyon 1927.)
- VILLARET. — Les notions cliniques récentes sur les ictères. (*La Médecine*, 1920.)
- WILLIAMS. — Epidemic jaundice in New-York State (*Journal Am. Méd. Ass.* Chicago, 1923, p. 532.)

Vu et approuvé :
Le Président de la Thèse, ,
M. le PROFESSEUR GOUËROT.

Pour le Doyen, l'Assesseur :
Vu : Le Doyen.
M. BALTHAZARD.

Le Recteur de l'Académie,
Vu et permis d'imprimer :
CHARLÉTY.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Etude clinique de l'ictère parathérapeutique.....	13
Théorie de la nature syphilitique de l'ictère parathérapeutique ^g	18
Théorie de la nature toxique de l'ictère parathérapeutique	28
Hypothèse de la nature catarrhale de l'ictère parathérapeutique	36
Observations	41
Conclusions	53
Bibliographie	56



IMPRIMERIE
A. ET F. DEBEAUME
PARIS
